Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge Adacel sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for Adacel.

Adacel (tetanustoksoid, reduceret difteritoksoid og acellulær kighostevaccine adsorberet), suspension til intramuskulær injektion

Førstegangsgodkendelse i USA: 2005

----------SENESTE STORE ÆNDRINGER----------

Indikationer og brug (1)	01/2023
Dosering og administration (2.2)	01/2023

----------INDIKATIONER OG BRUG----------

Adacel er en vaccine indiceret til:

- aktiv boosterimmunisering mod stivkrampe, difteri og kighoste. Adacel er godkendt til brug for personer i alderen 10 til 64 år. (1)
- immunisering i tredje trimester af graviditeten for at forebygge kighoste hos spædbørn under 2 måneder. (1)

----------DOSERING OG ADMINISTRATION----------

Kun til intramuskulær injektion.

- Hver dosis Adacel administreres som en 0,5 ml injektion. (2.1)
- Ved rutinemæssig boostervaccination gives en første dosis Adacel 5 år eller mere efter den sidste dosis af difteri- og tetanustoxoider og acellulær kighoste (DTaP)-serien eller 5 år eller mere efter vaccination med adsorberet tetanus- og difteritoksoider (Td). En anden dosis Adacel kan gives 8 år eller mere efter den første dosis med adsorberet tetanustoxoid, reduceret difteritoksoid og acellulær kighostevaccine (Tdap).
- Adacel kan gives til stivkrampeprofylakse i sår behandling. Til behandling af et stivkrampeudsat sår kan en boosterdosis Adacel administreres, hvis der er gået mindst 5 år siden sidste modtagelse af en vaccine indeholdende stivkrampetoksoid. (2.2)
- For at beskytte mod kighoste hos spædbørn under 2 måneder, skal Adacel gives i tredje trimester af graviditeten.

----------DOSERINGSFORMER OG STYRKER----------

- Enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter indeholdende en 0,5 ml suspension til injektion. (3)

----------KONTRAINDIKATIONER- ...

- Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) over for et hvilket som helst af komponenterne i Adacel eller andre vacciner, der indeholder difteritoksoid, tetanustoksoid og pertussisantigen. (4.1)
- Encefalopati (f.eks. koma, nedsat bevidsthedsniveau, langvarige anfald) inden for 7 dage efter administration af en tidligere vaccine indeholdende pertussis-antigen. (4.2)

----------ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER----------

- Hvis Guillain-Barré syndrom opstod inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine indeholdende tetanustoksoid, kan risikoen for Guillain-Barré syndrom være øget efter en efterfølgende dosis Adacel-vaccine. (5.3)
- Progressive eller ustabile neurologiske tilstande er grunde til at udsætte Adacel-vaccination. (5.4)
- Personer, der oplevede en Arthus-lignende overfølsomhedsreaktion efter en tidligere dosis af en tetanustoksoidholdig vaccine bør ikke modtage Adacel, medmindre der er gået mindst 10 år siden den sidste dosis af en tetanustoksoidholdig vaccine. (5.5)
- Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder Adacel. Der bør være procedurer på plads for at forhindre faldskader og håndtere synkopale reaktioner. (5.7)

----------BIVIRKNINGER----------

- Efter den første vaccination med Adacel var de mest almindelige bivirkninger inden for 0-14 dage efter vaccination for unge (11-17 år)/voksne (18-64 år):

  Smerter på injektionsstedet (77,8 %/65,7 %), hovedpine (43,7 %/33,9 %), muskelsmerter eller muskelsvaghed (30,4 %/21,9 %), træthed (30,2 %/24,3 %), hævelse på injektionsstedet (20,9 %/21,0 %) og erytem på injektionsstedet (20,8 %/24,7 %). (6,1 %
- Efter en anden vaccination med Adacel var de mest almindelige reaktioner, der forekom inden for 0-7 dage efter vaccination for voksne (18-64 år):

  Smerter på injektionsstedet (87,1%), muskelsmerter (58,1%), hovedpine (41,4%), utilpashed (33,3%), hævelse på injektionsstedet (6,9%) og erytem på injektionsstedet (6,4%). (6,1%).

For at indberette MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt venligst Pharmacovigilance Department, Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 på 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) eller VAERS på 1-800-822-7967 eller http:// vaers.hhs.gov.

----------LÆGEMIDDELINTERAKTIONER----------

- Når Adacel blev administreret samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV) til voksne i alderen 19-64 år, blev der observeret et lavere antistofrespons for pertactin-antigen sammenlignet med Adacel administreret alene. (7,1, 14,4)
- Immunsuppressive behandlinger kan reducere immunresponset på Adacel. (7.2)
- Bland ikke Adacel med andre vacciner i samme sprøjte eller hætteglas.

----------ANVENDELSE I SPECIFIKKE POPULATIONER----------

- Register over graviditetseksponering: kontakt Sanofi Pasteur Inc. på 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE). (8.1)

Se 17 for PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION og FDA-godkendt patientmærkning.

Revideret: xx/2023

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

2.1 Forberedelse til administration
2.2 Administration, dosis og tidsplan

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

4 KONTRAINDIKATIONER

4.1 Overfølsomhed
4.2 Encefalopati

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Håndtering af akutte allergiske reaktioner
5.2 Guillain-Barré syndrom og neuritis brachialis 5.3 Progressive eller ustabile neurologiske lidelser
5.4 Arthus-type overfølsomhed
5.5 Ændret immunkompetence
5.6 Synkope

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig vaccineadministration
7.2 Immunsuppressive behandlinger

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet
8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug

11 BESKRIVELSE

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Immunologisk evaluering hos unge og voksne i alderen 11 til 64 år efter en første vaccination med Adacel
14.2 Immunologisk evaluering hos voksne i alderen 18 til 64 år efter en anden vaccination med Adacel
14.3 Graviditetsstudie
14.4 Immunrespons på kighostevaccination hos spædbørn født af mødre, der fik Adacel under graviditeten
14.5 Samtidig administration af hepatitis B-vaccine
14.6 Samtidig administration af influenzavaccine

15 REFERENCER

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

Adacel® er en vaccine indiceret til:

- Aktiv boosterimmunisering mod stivkrampe, difteri og kighoste. Adacel er godkendt til brug hos personer i alderen 10 til 64 år.

Vaccination i tredje trimester af graviditeten for at forebygge kighoste hos spædbørn under 2 måneder.

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Kun til intramuskulær injektion.

2.1 Forberedelse til administration

Ryst hætteglasset eller sprøjten godt lige før brug, indtil der opnås en ensartet, hvid, uklar suspension.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Hvis en af disse tilstande foreligger, bør vaccinen ikke administreres.

Træk 0,5 ml vaccinedosis op fra enkeltdosishætteglasset ved hjælp af en steril nål og sprøjte.

Adacel bør ikke kombineres ved rekonstitution eller blandes med andre vacciner. Kassér ubrugt portion i hætteglasset.

2.2 Administration, dosis og tidsplan

Adacel administreres som en enkelt intramuskulær injektion på 0,5 ml.

Rutinemæssig boostervaccination

En første dosis Adacel administreres 5 år eller mere efter den sidste dosis i difteri- og tetanustoxoid- og acellulær kighostevaccine (DTaP)-serien eller 5 år eller mere efter en dosis adsorberet tetanus- og difteritoksoider (Td). En anden dosis Adacel kan administreres 8 år eller mere efter den første dosis adsorberet tetanustoxoid, reduceret difteritoksoid og acellulær kighostevaccine (Tdap).

Vaccination i løbet af tredje trimester af graviditeten

For at forebygge kighoste hos spædbørn under 2 måneder, gives Adacel til gravide personer i tredje trimester af graviditeten.

Sårbehandling

Adacel kan gives til profylakse mod stivkrampe i sårbehandling. Til behandling af et stivkrampeudsat sår kan en boosterdosis Adacel gives, hvis der er gået mindst 5 år siden sidste modtagelse af en vaccine indeholdende stivkrampetoksoid.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

Adacel er en injektionsvæske, der fås i 0,5 ml enkeltdosishætteglas og fyldte sprøjter.
[Se *LEVERING/ OPBEVARING OG HÅNDTERING (16).]*

Machine Translated by Google

4 KONTRAINDIKATIONER

4.1 Overfølsomhed

En alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en vaccine indeholdende tetanustoxoid, difteritoksoid eller kighoste eller andre komponenter i denne vaccine er en kontraindikation for administration af Adacel. [Se *BESKRIVELSE (11).]* På grund af usikkerhed om, hvilken komponent i vaccinen der kan være ansvarlig, bør ingen af komponenterne administreres. Alternativt kan sådanne personer henvises til en allergolog til evaluering, hvis yderligere immuniseringer skal overvejes.

4.2 Encefalopati

Encefalopati (f.eks. koma, forlængede anfald eller nedsat bevidsthedsniveau) inden for 7 dage efter en tidligere dosis af en kighostevaccine, der ikke kan tilskrives en anden identificerbar årsag, er en kontraindikation for administration af enhver kighostevaccine, herunder Adacel.

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Håndtering af akutte allergiske reaktioner

Adrenalinhydrochloridopløsning (1:1.000) og andre passende midler og udstyr skal være tilgængelige til øjeblikkelig brug i tilfælde af en anafylaktisk eller akut overfølsomhedsreaktion.

5.2 Guillain-Barré syndrom og brachial neuritis

Hvis Guillain-Barré syndrom opstod inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine indeholdende tetanustoxoid, kan risikoen for Guillain-Barré syndrom være øget efter en dosis Adacel. En gennemgang foretaget af Institute of Medicine fandt beviser for en acceptabel årsagssammenhæng mellem tetanustoxoid og neuritis brachialis. (1)

5.3 Progressive eller ustabile neurologiske lidelser

Progressive eller ustabile neurologiske tilstande er grunde til at udsætte Adacel. Det vides ikke, om administration af Adacel til personer med en ustabil eller progressiv neurologisk lidelse kan fremskynde manifestationer af lidelsen eller påvirke prognosen. Administration af Adacel til personer med en ustabil eller progressiv neurologisk lidelse kan resultere i diagnostisk forvirring mellem manifestationer af den underliggende sygdom og mulige bivirkninger af vaccination.

5.4 Arthus-type overfølsomhed

Personer, der har oplevet en Arthus-lignende overfølsomhedsreaktion efter en tidligere dosis af en tetanustoksoidholdig vaccine, bør ikke modtage Adacel, medmindre der er gået mindst 10 år siden den sidste dosis af en tetanustoksoidholdig vaccine.

5.5 Ændret immunkompetence

Hvis Adacel administreres til immunkompromitterede personer, herunder personer, der modtager immunsuppressiv behandling, kan det forventede immunrespons muligvis ikke opnås. [Se *LÆGEMIDLERINTERAKTIONER (7.2).]*

5.6 Synkope

Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbar vaccine, herunder Adacel. Der bør være procedurer på plads for at forhindre faldskader og håndtere synkopereaktioner.

Machine Translated by Google

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis. Bivirkningsinformationen fra kliniske forsøg giver dog et grundlag for at identificere de bivirkninger, der synes at være relateret til vaccinebrug, og for at tilnærme forekomsten af disse hændelser. Som med enhver vaccine er der mulighed for, at bred brug af Adacel kan afsløre bivirkninger, der ikke er observeret i kliniske forsøg.

Sikkerheden ved en første vaccination med Adacel blev evalueret i 5 kliniske studier. Tre af studierne blev udført i USA og 2 blev udført i Canada. Af studiedeltagerne var 86 % kaukasiske, 8 % sorte, 3 % latinamerikanere, 1 % asiatiske og 2 % af anden etnisk oprindelse. I alt 7.143 personer i alderen 10 til og med 64 år (4.695 unge i alderen 10 til og med 17 år og 2.448 voksne i alderen 18 til og med 64 år) modtog en enkelt dosis Adacel.

Amerikansk undersøgelse af den første vaccination med Adacel (Td506) blandt unge og voksne

Det kliniske studie Td506 var et randomiseret, observatørblindet, aktivt kontrolleret studie, der inkluderede unge i alderen 11 til 17 år (Adacel N = 1.184; DECAVAC (Tetanus and Diftheria Toxoids Adsorbed; fremstillet af Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) N = 792) og voksne i alderen 18 til 64 år (Adacel N = 1.752; DECAVAC N = 573). Studiedeltagerne havde ikke modtaget stivkrampe- eller difteriholdige vacciner inden for de foregående 5 år. Opfordrede lokale og systemiske reaktioner og uopfordrede bivirkninger blev overvåget dagligt i 14 dage efter vaccination ved hjælp af et dagbogskort. Fra dag 14 til 28 efter vaccination blev information om bivirkninger, der nødvendiggjorde lægekontakt, såsom et telefonopkald, besøg på en skadestue, en lægeklinik eller hospitalsindlæggelse, indhentet via telefoninterview eller ved et midlertidigt klinikbesøg. Fra dag 28 til 6 måneder efter vaccination blev deltagerne overvåget for uventede besøg på en lægeklinik eller skadestue, alvorlig sygdom og hospitalsindlæggelser. Information om bivirkninger, der forekom i perioden 6 måneder efter vaccination, blev indhentet fra deltagerne via telefonkontakt. Mindst 96 % af deltagerne gennemførte 6-måneders opfølgningsevalueringen.

Hyppigheden af udvalgte, anmodede bivirkninger (erytem, hævelse, smerter og feber), der forekom i løbet af dag 0 til 14 efter vaccination med Adacel eller Td-vaccine hos unge i alderen 11 til 17 år og voksne i alderen 18 til 64 år, er vist i tabel 1. De fleste af disse reaktioner blev rapporteret med en lignende hyppighed hos modtagere af både Adacel og Td-vaccine.
Smerter på injektionsstedet var den mest almindelige bivirkning hos 62,9 % til 77,8 % af alle vaccinerede. Derudover var den samlede smerterate højere hos unge, der fik Adacel, sammenlignet med Td-vaccinemodtagere. Forekomsten af moderate og svære smerter hos unge varierede ikke signifikant mellem Adacel- og Td-vaccinegrupperne. Blandt voksne var der ingen signifikant forskel i smerterate efter modtagelse af Adacel eller Td-vaccine. Feber på 38 °C og højere var ikke almindelig, selvom det i ungdomsgruppen forekom signifikant hyppigere hos Adacel-modtagere end hos Td-vaccinemodtagere.

Machine Translated by Google

Tabel 1: Hyppigheder af anmodede reaktioner på injektionsstedet og feber hos unge og Voksne, dag 0-14, efter en første vaccination med Adacel eller Td-vaccine i studiet Td506

Bivirkninger*	Unge 11-17 år Adacel N† = 1.170-1.175 (%)	Unge 11-17 år Td‡ N† = 783-787 (%)	Voksne 18-64 år Adacel N†= 1.688-1.698 (%)	Voksne 18-64 år Td ‡ N† = 551-561 (%)
Smerter på injektionsstedet, Enhver form for	77,8§	71,0	65,7	62,9
smerte på injektionsstedet,	18,0	15.6	15.1	10.2
Moderate smerter på injektionsstedet, Svær hævelse på injektionsstedet	1,5	0,6	1.1	0,9
Enhver hævelse på injektionsstedet, Moderat¶ 1,0 til 3,4 cm	20,9	18.3	21,0	17.3
hævelse på injektionsstedet, Svær# ÿ3,5 cm	6,5	5.7	7,6	5.4
hævelse på injektionsstedet, Svær # ÿ5 cm (2 tommer)	6.4	5,5	5,8	5,5
Hævelse på injektionsstedet,	2,8	3.6	3.2	2.7
Hævelse på injektionsstedet, moderat¶1,0 til 3,4 cm	20,8	19,7	24,7	21.6
Hævelse på injektionsstedet, alvorlig#ÿ3,5 cm	5,9	4.6	8,0	8.4
Hævelse på injektionsstedet, alvorlig#ÿ5 cm (2 tommer)	6.0	5.3	6.2	4.8
Feber, ÿ38,0°C (ÿ100,4°F)	2.7	2,9	4.0	3.0
Feber, ÿ38,8°C til ÿ39,4°C (ÿ102,0°F til ÿ103,0°F)	5.0§	2.7	1.4	1.1
Feber, ÿ39,5°C (ÿ103,1°F)	0,9	0,6	0,4	0,2
	0,2	0,1	0,0	0,2

* Undersøgelsens stikprøvestørrelse blev designet til at detektere >10% forskelle mellem Adacel og Td-vacciner for hændelser af 'Enhver' intensitet.

† N = antal deltagere med tilgængelige data.

‡ Adsorberede stivkrampe- og difteritoksoider fremstillet af Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

§ Adacel opfyldte ikke non-inferioritetskriteriet for forekomst af 'enhver' smerte hos unge sammenlignet med Td-vaccinerater (den øvre grænse for 95% CI på forskellen for Adacel minus Td-vaccine var 10,7%, hvorimod kriteriet var <10%). For 'enhver' feber blev non-inferioritetskriteriet opfyldt, men 'enhver' feber var statistisk højere hos unge, der fik Adacel.

¶ Forstyrrede aktiviteter, men krævede ikke lægehjælp eller fravær.

Uarbejdsdygtig, forhindret i at udføre sædvanlige aktiviteter, kan have/eller har nødvendiggjort lægehjælp eller fravær.

Hyppigheden af andre oplyste bivirkninger (dag 0-14) er vist i tabel 2. Forekomsten af disse reaktioner efter en første vaccination med Adacel var sammenlignelig med dem, der blev observeret med Td-vaccinen. Hovedpine var den hyppigste systemiske reaktion og var normalt af mild til moderat intensitet.

Machine Translated by Google

Tabel 2: Hyppigheder af andre efterspurgte bivirkninger hos unge og voksne Dag 0-14 efter en første vaccination med Adacel eller Td-vaccine i studie Td506

Bivirkning	Unge 11-17 år år Adacel N* = 1.174-1.175 (%)	Unge 11-17 år år Td† N* = 787 (%)	Voksne 18-64 år Adacel N* = 1.697-1.698 (%)	Voksne 18-64 år Td† N* = 560-561 (%)
Hovedpine, enhver	43,7	40,4	33,9	34,1
Hovedpine, moderat‡	14.2	11.1	11.4	10,5
Hovedpine, alvorlig §	2.0	1,5	2,8	2.1
Kropssmerter eller muskelsmerter Svaghed, enhver	30,4	29,9	21,9	18,8
Kropssmerter eller muskelsmerter Moderat svaghed ‡	8,5	6,9	6.1	5.7
Kropssmerter eller muskelsmerter Svaghed, alvorlig §	1.3	0,9	1.2	0,9
Træthed, enhver	30,2	27.3	24.3	20,7
Moderat træthed‡	9,8	7,5	6,9	6.1
Træthed, alvorlig §	1.2	1.0	1.3	0,5
Kulderystelser, enhver	15.1	12.6	8.1	6.6
Kulderystelser, moderat‡	3.2	2,5	1.3	1.6
Kulderystelser, alvorlig §	0,5	0,1	0,7	0,5
Ømhed og hævelse Led, alle	11.3	11.7	9.1	7.0
Ømhed og hævelse Led, Moderate‡	2.6	2,5	2,5	2.1
Ømhed og hævelse Led, svære §	0,3	0,1	0,5	0,5
Kvalme, enhver	13.3	12.3	9.2	7,9
Moderat kvalme‡	3.2	3.2	2,5	1.8
Kvalme, alvorlig §	1.0	0,6	0,8	0,5
Hævelse af lymfeknuder, Enhver	6.6	5.3	6,5	4.1
Hævelse af lymfeknuder, Moderat‡	1.0	0,5	1.2	0,5
Hævelse af lymfeknuder, Alvorlig§	0,1	0,0	0,1	0,0
Diarré, enhver	10.3	10.2	10.3	11.3
Moderat diarré‡	1.9	2.0	2.2	2.7
Diarré, svær §	0,3	0,0	0,5	0,5
Opkastning, enhver	4.6	2,8	3.0	1.8
Opkastning, moderat‡	1.2	1.1	1.0	0,9
Opkastning, alvorlig §	0,5	0,3	0,5	0,2
Udslæt, enhver	2.7	2.0	2.0	2.3

* N = antal deltagere med tilgængelige data.

† Adsorberede stivkrampe- og difteritoxoider fremstillet af Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

‡ Forstyrrede aktiviteter, men krævede ikke lægehjælp eller fravær.

§ Uarbejdsdygtig, forhindret i at udføre sædvanlige aktiviteter, kan have/eller har nødvendiggjort lægehjælp eller fravær.

Reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner forekom med lignende rater hos Adacel- og Td-vaccinemodtagere i perioden 3 dage efter vaccination. De fleste reaktioner på injektionsstedet forekom inden for

Machine Translated by Google

de første 3 dage efter vaccination (med en gennemsnitlig varighed på mindre end 3 dage). Forekomsten af uopfordrede bivirkninger rapporteret fra dag 14-28 efter vaccination var sammenlignelig mellem de to vaccinegrupper, ligesom forekomsten af uopfordrede bivirkninger fra dag 28 til 6 måneder.
Der var ingen spontane rapporter om omfattende hævelse af lemmerne i den injicerede lem i studie Td506, og heller ikke i de tre andre studier, som også bidrog til sikkerhedsdatabasen for Adacel.

Voksenstudie af en anden vaccination med Adacel (NCT01439165)

I et randomiseret, observatørblindet, aktivt kontrolleret, multicenterstudie (NCT01439165) blev voksne i alderen 18 til 64 år, som havde modtaget en første dosis Adacel 8-12 år tidligere, inkluderet og randomiseret til at modtage enten Adacel (N = 1002) eller en amerikansk godkendt Td-vaccine, TENIVAC (Tetanus and Diftheria Toxoids Adsorbed; fremstillet af Sanofi Pasteur, Limited) (N = 328). Forsøgspersonerne blev rekrutteret fra det primære godkendelsesstudie Td506 og den canadiske offentlighed og havde ikke modtaget Td- eller Tdap-vaccine siden deres første Adacel-dosis.
De demografiske karakteristika for studiedeltagerne var ens for begge vaccinegrupper. Gennemsnitsalderen var 28,9 år for Adacel-gruppen og 29,2 år for Td-gruppen. Samlet set var der flere kvindelige deltagere i både Adacel-gruppen og Td-gruppen; henholdsvis 64,5 % og 64,6 %. I begge vaccinegrupper identificerede mere end 94 % af forsøgspersonerne sig som hvide og 99 % som ikke-spansktalende eller latino.

Sikkerhedsdata blev indsamlet fra alle deltagere, der modtog studievaccinen (N = 999 for Adacel-gruppen; N = 328 for Td-gruppen). Oplyste lokale og systemiske reaktioner og uopfordrede bivirkninger blev overvåget i 7 dage efter vaccination ved hjælp af et dagbogskort. Uopfordrede bivirkninger blev indsamlet i cirka 28 dage efter vaccination. Alvorlige bivirkninger blev indsamlet i hele studieperioden (op til 6 måneder efter vaccination).

Oplyste bivirkninger, der er rapporteret at forekomme i løbet af dag 0-7 efter vaccination, er vist i tabel 3.

Machine Translated by Google

Tabel 3: Hyppigheder af ønskede bivirkninger 0-7 dage efter en anden Vaccination med Adacel sammenlignet med Td-vaccine i studie NCT01439165 - Sikkerhed Analysesæt

Bivirkning	Adacel (N=999) (%)	Td Adsorberet* (N=328) (%)
Smerter på injektionsstedet,	87,1	87,4
Enhver form for smerte på	28,5	31,4
injektionsstedet, Grad 2† Smerter på injektionsstedet, Grad 3‡	3.6	2,8
Erytem på injektionsstedet, ethvert	6.4	5,5
erytem på injektionsstedet, grad 2 (ÿ51 til ÿ100 mm)	2.1	2,8
Erytem på injektionsstedet, grad 3 (ÿ100 mm)	0,2	0,0
Hævelse på injektionsstedet,	6,9	8,0
enhver hævelse på injektionsstedet, grad 2 (ÿ51 til ÿ100 mm)	2.4	2.2
Hævelse på injektionsstedet, grad 3 (ÿ100 mm)	0,3	0,0
Feber, enhver	0,9	1.8
feber, grad 2 (ÿ38,5°C til ÿ38,9°C eller ÿ101,2°F til ÿ102,0°F) Feber, grad 3	0,3	0,6
(ÿ102,1°F)	0,2	0,3
Hovedpine, enhver	41,4	39,1
form for hovedpine,	12.4	10,5
grad 2† Hovedpine, grad 3‡	2.6	4.0
Ildebefindende,	33,3	30,8
enhver utilpashed,	9.3	9,8
klasse 2† Malaise, klasse 3‡	3.0	3.7
Myalgi, enhver	58,1	58,2
form for myalgi, grad	18,7	16,9
2† Myalgi, grad 3‡	3.0	3.1

N = antal deltagere med tilgængelige data

* Adsorberede stivkrampe- og difteritoksoider fremstillet af Sanofi Pasteur Limited, Toronto, Ontario, Canada.

† Nogen forstyrrelse af aktiviteten

‡ Betydelig; forhindrer daglig aktivitet

Voksenstudie af en anden vaccination med Adacel (NCT00347958)

Studie NCT00347958 var et beskrivende, åbent, postmarketing-, multicenterstudie, der evaluerede sikkerheden ved genoptagelse af Adacel hos voksne 5 år efter en tidligere dosis Adacel. Gennemsnitsalderen for forsøgspersonerne var 31,7 år, der var flere kvinder (52,2%) end mænd (47,8%), og 89,9% af forsøgspersonerne var kaukasiske. Indhentede bivirkninger blev indsamlet i 14 dage efter vaccination. SAE'er blev overvåget i 6 måneder efter vaccination. I alt 545 forsøgspersoner i alderen 16-69 år blev inkluderet. Alle deltagere i dette studie modtog en første dosis Adacel-vaccine som en del af Sanofi Pasteur-studierne Td501, Td502 eller Td505.

Omtrent 90 % af deltagerne havde mindst én udløst reaktion på injektionsstedet. De hyppigst rapporterede reaktioner på injektionsstedet var smerter hos 87,6 % af forsøgspersonerne, efterfulgt af erytem/rødme hos 28,6 % og hævelse hos 25,6 %. Omtrent 77 % af deltagerne havde mindst én udløst systemisk reaktion. De hyppigst rapporterede udløste systemiske bivirkninger hos forsøgspersoner, der fik en anden dosis Adacel, var muskelsmerter (61 %), efterfulgt af hovedpine (53,2 %), utilpashed (38,2 %) og feber (6,5 %).

Machine Translated by Google

Reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner efter samtidig administration af Adacel Hepatitis B-vaccine

I studiet af samtidig vaccination med Adacel (første vaccination) og hepatitis B-vaccine [Recombivax HB] (Td501) [se *KLINISKE STUDIER (14)]* blev bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger overvåget dagligt i 14 dage efter vaccination ved hjælp af et dagbogskort. Bivirkninger på injektionsstedet blev kun overvåget på stedet/armen for Adacel-administration. Uopfordrede reaktioner (herunder umiddelbare reaktioner, alvorlige bivirkninger og hændelser, der fremkaldte lægesøgning) blev indsamlet ved et klinikbesøg eller via telefoninterview i hele studiet, dvs. op til 6 måneder efter vaccination.

De rapporterede forekomster af feber og smerter på injektionsstedet (på Adacel-administrationsstedet) var ens, når Adacel og hepatitis B-vaccinen blev givet samtidigt eller separat. Forekomsten af erytem på injektionsstedet (23,4 % ved samtidig vaccination og 21,4 % ved separat administration) og hævelse (23,9 % ved samtidig vaccination og 17,9 % ved separat administration) på Adacel-administrationsstedet var dog forhøjet ved samtidig administration. Hævede og/eller ømme led blev rapporteret af 22,5 % ved samtidig vaccination og 17,9 % ved separat administration. Forekomsten af generaliserede kropssmerter hos de personer, der rapporterede hævede og/eller ømme led, var 86,7 % ved samtidig vaccination og 72,2 % ved separat administration. De fleste ledklager var milde i intensitet med en gennemsnitlig varighed på 1,8 dage.

Forekomsten af andre ønskede og uopfordrede bivirkninger var ikke forskellig mellem de to studiegrupper.

Reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner efter samtidig administration af Adacel og trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV)

I studiet af samtidig vaccination med Adacel (første vaccination) og trivalent inaktiveret influenzavaccine [Fluzone] (Td502) [se *KLINISKE STUDIER (14)]* blev bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger overvåget i 14 dage efter vaccination ved hjælp af et dagbogskort. Alle uopfordrede reaktioner, der forekom frem til dag 14, blev indsamlet. Fra dag 14 til slutningen af studiet, dvs. op til 84 dage, blev kun hændelser, der fremkaldte lægesøgning, indsamlet.

Forekomsten af feber, erytem og hævelse på injektionsstedet var ens for modtagere af samtidig og separat administration af Adacel og TIV. Smerter på Adacel-injektionsstedet forekom dog statistisk set højere efter samtidig administration (66,6%) versus separat administration (60,8%). Forekomsten af ømme og/eller hævede led var 13% ved samtidig administration og 9% ved separat administration. De fleste ledklager var milde i intensitet med en gennemsnitlig varighed på 2,0 dage. Forekomsten af andre oplyste og uopfordrede bivirkninger var ensartet i de 2 studiegrupper.

Yderligere studier

I et yderligere studie (Td505) modtog 1.806 unge i alderen 11 til 17 år Adacel (første vaccination) som en del af lotkonsistensstudiet, der blev brugt til at understøtte Adacel-licenseringen. Dette studie var et randomiseret, dobbeltblindet, multicenterstudie designet til at vurdere lotkonsistens målt ved sikkerheden og immunogeniciteten af 3 lotter Adacel, når det blev givet som en boosterdosis til unge i alderen 11 til og med 17 år. Lokale og systemiske bivirkninger blev overvåget i 14 dage efter vaccination ved hjælp af et dagbogskort. Uopfordrede bivirkninger og alvorlige bivirkninger blev indsamlet i 28 dage efter vaccination. Smerter var den hyppigst rapporterede lokale bivirkning, der forekom hos cirka 80 % af alle deltagere. Hovedpine var

Machine Translated by Google

den hyppigst rapporterede systemiske hændelse, der forekommer hos cirka 44 % af alle deltagere.
Cirka 14 % af deltagerne rapporterede ømme og/eller hævede led. De fleste ledklager var milde i intensitet med en gennemsnitlig varighed på 2,0 dage.

Yderligere 962 unge og voksne modtog Adacel i tre understøttende canadiske studier (TC9704, Td9707 og TD9805), der blev brugt som grundlag for godkendelse i andre lande. Inden for disse kliniske forsøg var forekomsten af lokale og systemiske reaktioner efter den første vaccination med Adacel den samme som dem, der blev rapporteret i de fire hovedforsøg i USA, med undtagelse af en højere forekomst (86%) af voksne, der oplevede "enhver" lokal smerte på injektionsstedet. Forekomsten af stærke smerter (0,8%) var dog sammenlignelig med forekomsten af rapporteret i fire hovedforsøg udført i USA. Der var én spontan rapport om hævelse i hele armen af det injicerede lem blandt de 277 modtagere af Td-vaccinen og to spontane rapporter blandt de 962 modtagere af Adacel i de understøttende canadiske studier.

Et yderligere studie (NCT01311557) inkluderede 1.302 personer i et åbent, to-armet, multicenterforsøg (651 deltagere i hver gruppe) for at evaluere sikkerheden og immunogeniciteten af en første vaccination med Adacel administreret til personer i alderen 10 til <11 år sammenlignet med personer i alderen 11 til <12 år. Øjeblikkelige reaktioner blev overvåget i 20 minutter efter vaccination. Opfordrede lokale og systemiske bivirkninger blev overvåget i 7 dage efter vaccination ved hjælp af et dagbogskort. Uopfordrede og alvorlige bivirkninger blev indsamlet i cirka 30 dage efter vaccination. Lignende forekomster af øjeblikkelige, opfordrede og uopfordrede bivirkninger blev rapporteret i hver af de to alderskohorter. Én alvorlig bivirkning, der ikke var relateret til vaccination, blev rapporteret i den yngre aldersgruppe.

Alvorlige bivirkninger

I løbet af den 6-måneders opfølgningsperiode efter en første vaccination med Adacel i studie Td506 blev der rapporteret alvorlige bivirkninger hos 1,5 % af Adacel-modtagerne og hos 1,4 % af Td-vaccinemodtagerne.
To alvorlige bivirkninger hos voksne var neuropatiske hændelser, der opstod inden for 28 dage efter administration af Adacel; én alvorlig migræne med ensidig ansigtslammelse og én diagnose af nervekompression i nakke og venstre arm. Lignende eller lavere forekomst af alvorlige bivirkninger blev rapporteret i de andre forsøg efter en første vaccination med Adacel hos deltagere op til 64 år, og der blev ikke rapporteret yderligere neuropatiske hændelser.

I studie NCT01439165, hvor en anden vaccination med Adacel blev administreret 8-12 år efter den første vaccination med Adacel, rapporterede i alt 8 deltagere (0,8%) i Adacel-gruppen og 1 deltager (0,3%) i Td-gruppen alvorlige bivirkninger i løbet af den 6 måneder lange opfølgningsperiode.
Alle alvorlige bivirkninger blev af investigator vurderet som værende ikke-relaterede til studievaccinen.

I studie NCT00347958 oplevede syv deltagere en alvorlig allergisk reaktion (SAE), som alle blev af investigator vurderet som værende relateret til studievaccinen.

6.2 Erfaring efter markedsføring

Følgende bivirkninger ved Adacel er blevet spontant rapporteret i USA og andre lande. Da disse hændelser rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det muligvis ikke muligt at estimere deres hyppighed pålideligt eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccineeksponering.

Følgende bivirkninger blev inkluderet baseret på en eller flere af følgende faktorer: sværhedsgrad, rapporteringshyppighed eller bevisstyrke for en årsagssammenhæng med Adacel.

Machine Translated by Google

• ***Forstyrrelser i immunsystemet***

Anafylaktisk reaktion, overfølsomhedsreaktion (angioødem, ødem, udslæt, hypotension)

• ***Nervesystemets lidelser***

Paræstesi, hypoæstesi, Guillain-Barré syndrom, brachialisneuritis, ansigtsparese, kramper, synkope, myelitis

• ***Hjertesygdomme***

Myokarditis

• ***Hud- og subkutane vævslidelser***

Kløe, urticaria

• ***Muskel-, led- og bindevævslidelser***

Myositis, muskelspasmer

• ***Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet***

Store reaktioner på injektionsstedet (>50 mm), omfattende hævelse af lemmer fra injektionsstedet ud over et eller begge led

Blå mærker på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, steril absces, Arthus-hypersensitivitet

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig vaccineadministration

Når Adacel administreres samtidig med andre injicerbare vacciner eller tetanusimmunglobulin, skal de gives med separate sprøjter og på forskellige injektionssteder. Adacel bør ikke blandes med andre vacciner i samme sprøjte eller hætteglas.

Trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV)

I et klinisk studie blev Adacel (første vaccination) administreret samtidig med en amerikansk godkendt trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV). [Se *BIVIRKNINGER (6.1)* og *KLINISKE STUDIER (14).]*

Der blev ikke observeret nogen interferens i stivkrampe- og difteri-seroprotektionsrater og -responser på influenzavaccine, afgiftet pertussistoksin (PT), fimbriae type 2 og 3 (FIM) eller filamentøs hæmagglutinin (FHA), når Adacel-vaccinen blev administreret samtidigt med TIV sammenlignet med separat administration. En lavere pertactin (PRN) GMC blev observeret, når Adacel blev administreret samtidig med TIV sammenlignet med separat administration.

7.2 Immunsuppressive behandlinger

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (anvendt i større end fysiologiske doser), kan reducere immunresponset på vacciner. [Se *ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER (5.6).]*

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Graviditetseksponeringsregister

Der findes et register over graviditetseksponering, der overvåger graviditetsresultater hos kvinder, der er blevet udsat for Adacel under graviditeten. Kvinder, der får Adacel under graviditeten, opfordres til at kontakte Sanofi Pasteur Inc. direkte eller få deres sundhedspersonale til at kontakte dem på 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) eller online på https://www.sanofipasteurpregnancyregistry.com.

Machine Translated by Google

Risikooversigt

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %.

Tilgængelige data tyder på, at forekomsten af større fødselsdefekter og spontan abort hos kvinder, der får Adacel inden for 30 dage før graviditet eller under graviditet, stemmer overens med de estimerede baggrundsrater. (Se *data for mennesker)*

Der blev udført to undersøgelser af udviklingstoksicitet på hunkaniner, der fik 0,5 ml (en enkelt dosis til mennesker) Adacel to gange før og under drægtighedsperioden. Undersøgelserne viste ingen tegn på skade på fosteret forårsaget af Adacel. (Se *dyredata)*

Data

Menneskelige data

Et retrospektivt passivt overvågningsstudie (NCT00258882) omfattede kvinder, der fik Adacel under graviditet (n=225), og kontrolpersoner (n=675) matchet efter alder og dato for første positive graviditetstest. Ud af de 225 Adacel-modtagere fik 39 kvinder Adacel inden for to uger før datoen for deres sidste menstruation (LMP), 110 blev vaccineret i 1. trimester (< 12 ugers graviditet), 33 i 2. trimester (12 til < 27 ugers graviditet), 14 i 3. trimester (11 fra 27 til < 36 ugers graviditet og 3 fra ÿ36 ugers graviditet), og 29 var ukendte.

Der var 21 rapporter om spontan abort (9,3%) og 15 medfødte misdannelser (6,7%) i den Adacel-eksponerede gruppe, og 102 spontane aborter (15%) og 57 medfødte misdannelser (8,4%) i kontrolgruppen.

En vurdering af data fra det igangværende graviditetsregister omfattede 1236 prospektive rapporter om eksponering for Adacel under graviditet fra 10. juni 2005 til 16. oktober 2022. Blandt de 286 rapporter med kendte graviditetsudfald blev 118 kvinder eksponeret for Adacel i første trimester med 1 medfødt anomali og 14 spontane aborter; 54 kvinder blev eksponeret for Adacel i andet trimester med én medfødt anomali; 114 kvinder blev eksponeret for Adacel i tredje trimester med 2 medfødte anomalier; 76 kvinder blev eksponeret for Adacel i et ukendt trimester med 1 medfødt anomali. Forekomsten af vurderede udfald i den prospektive population var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

Dyredata

Effekten af Adacel på embryo-føtal udvikling og udvikling før fravænning blev evalueret i to udviklingstoksicitetsstudier hos hunkaniner. Dyrene fik administreret 0,5 ml (en enkelt dosis til mennesker) Adacel to gange før drægtighedsperioden, i løbet af organogenesen (drægtighedsdag 6) og senere under drægtigheden på drægtighedsdag 29. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på graviditet, fødsel, laktation, embryo-føtal udvikling eller udvikling før fravænning. Der blev ikke observeret nogen vaccinerelaterede føtale misdannelser eller andre tegn på teratogenese i dette studie.

8.2 Amning

Risikooversigt

Det vides ikke, om Adacel-vaccinekomponenter udskilles i modermælk. Der findes ingen data til vurdering af effekten af administration af Adacel på ammede spædbørn eller på mælk.

Machine Translated by Google

produktion/udskillelse.

De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for Adacel og eventuelle potentielle bivirkninger på det ammede barn fra Adacel eller fra moderens underliggende sygdom. For forebyggende vacciner er moderens underliggende sygdom modtagelighed for sygdom, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

Adacel er ikke godkendt til personer under 10 år. Adacels sikkerhed og effektivitet hos personer under 10 år i USA er ikke blevet fastslået.

8.5 Geriatrisk brug

Adacel er ikke godkendt til brug hos personer på 65 år og derover.

I et klinisk studie modtog personer på 65 år og derover en enkelt dosis Adacel. Baseret på forudbestemte kriterier havde personer på 65 år og derover, der modtog en dosis Adacel, lavere geometriske gennemsnitskoncentrationer af antistoffer mod PT, PRN og FIM sammenlignet med spædbørn, der havde modtaget en primær serie af DAPTACEL®, difteri- og tetanustoksoider og acellulær pertussisvaccine adsorberet (DTaP). [Se *KLINISKE STUDIER (14)* for beskrivelse af DAPTACEL.]

11 BESKRIVELSE

Adacel er en steril isotonisk suspension af tetanus- og difteritoksoider og kighosteantigener adsorberet på aluminiumphosphat, til intramuskulær injektion.

Hver dosis på 0,5 ml indeholder 5 Lf tetanustoksoid (T), 2 Lf difteritoksoid (d) og acellulære pertussisantigener [2,5 mcg afgiftet pertussistoksin (PT), 5 mcg filamentøst hæmagglutinin (FHA), 3 mcg pertactin (PRN), 5 mcg fimbrier type 2 og 3 (FIM)]. Andre ingredienser pr. 0,5 ml dosis inkluderer 1,5 mg aluminiumfosfat (0,33 mg aluminium) som adjuvans, ÿ5 mcg restformaldehyd, <50 ng restglutaraldehyd og 3,3 mg (0,6% v/v) 2-phenoxyethanol (ikke som konserveringsmiddel). Antigenerne er de samme som i DAPTACEL; Adacel er dog formuleret med reducerede mængder difteri og afgiftet PT.

Komponenterne i den acellulære kighostevaccine fremstilles af *Bordetella pertussis*- kulturer dyrket i Stainer-Scholte-medium (2) modificeret ved tilsætning af casaminosyrer og dimethyl-beta-cyclodextrin. PT, FHA og PRN isoleres separat fra det supernatante dyrkningsmedium. FIM ekstraheres og renses fra bakteriecellerne. Kighoste-antigenerne renses ved sekventiel filtrering, saltudfældning, ultrafiltrering og kromatografi. PT afgiftes med glutaraldehyd, FHA behandles med formaldehyd, og de resterende aldehyder fjernes ved ultrafiltrering. De individuelle antigener adsorberes på aluminiumfosfat.

Tetanustoksin produceres fra *Clostridium tetani* dyrket i modificeret Mueller-Miller-casaminosyremedium uden oksehjerteinfusion. (3) Tetanustoksin afgiftes med formaldehyd og renses ved ammoniumsulfatfraktionering og diafiltrering.
Corynebacterium diphtheriae dyrkes i modificeret Muellers vækstmedium. (4) Efter oprensning ved ammoniumsulfatfraktionering afgiftes difteritoksin med formaldehyd og diafiltreres.

Machine Translated by Google

De adsorberede difteri-, tetanus- og acellulære kighostekomponenter er kombineret med aluminiumfosfat (som adjuvans), 2-phenoxyethanol (ikke som konserveringsmiddel) og vand til injektionsvæsker. Adacel indeholder ikke konserveringsmidler.

I potenstesten på marsvin inducerer tetanuskomponenten mindst 2 neutraliserende enheder/ml serum, og difterikomponenten inducerer mindst 0,5 neutraliserende enheder/ml serum. Potensen af de acellulære kighostevaccinekomponenter evalueres ved hjælp af antistofresponset hos immuniserede mus på afgiftet PT, FHA, PRN og FIM målt ved enzymbundet immunosorbentassay (ELISA).

Difteri- og tetanustoksoider adsorberes individuelt på aluminiumfosfat.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Stivkrampe

Tetanus er en sygdom, der primært manifesterer sig ved neuromuskulær dysfunktion forårsaget af et potent exotoksin frigivet af *C. tetani.*

Beskyttelse mod sygdom skyldes udviklingen af neutraliserende antistoffer mod tetanustoksin. Et serumniveau af tetanusantitoksin på mindst 0,01 IE/ml, målt ved neutraliseringsanalyse, betragtes som det minimale beskyttelsesniveau. (5) (6)

Difteri

Difteri er en akut toksinmedieret sygdom forårsaget af toksogene stammer af *C. diphtheriae.*
Beskyttelse mod sygdom skyldes udviklingen af neutraliserende antistoffer mod difteritoksin. Et serumniveau af difteritoksin på 0,01 IE/ml er det laveste niveau, der giver en vis grad af beskyttelse. Antitoksinniveauer på mindst 0,1 IE/ml betragtes generelt som beskyttende. (5) Niveauer på 1,0 IE/ml er blevet forbundet med langvarig beskyttelse. (7)

Kighoste

Kighoste (pertussis) er en luftvejssygdom forårsaget af *B. pertussis.* Denne gramnegative coccobacillus producerer en række biologisk aktive komponenter, selvom deres rolle i enten patogenesen af eller immuniteten over for kighoste ikke er blevet klart defineret.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

Adacel er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller nedsat fertilitet hos mænd.

14 KLINISKE STUDIER

Effektiviteten af tetanustoxoid og difteritoksoid anvendt i Adacel var baseret på immunresponset på disse antigener sammenlignet med en amerikansk godkendt tetanus- og difteritoksoidvaccine adsorberet til voksenbrug (Td) fremstillet af Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.
De primære mål for immunrespons på difteri- og tetanustoksoiderne var procentdelen af deltagere, der opnåede et antistofniveau på mindst 0,1 IE/ml.

Machine Translated by Google

Effektiviteten af de kighosteantigener, der anvendes i Adacel, blev evalueret baseret på en sammenligning af kighosteantistofniveauer opnået hos modtagere af Adacel med dem, der blev opnået hos spædbørn efter tre eller fire doser DAPTACEL. For den første dosis Adacel blev sammenligningerne foretaget med spædbørn, der modtog tre doser DAPTACEL i det svenske effektforsøg. For den anden dosis Adacel blev sammenligningerne foretaget med spædbørn, der modtog tre doser DAPTACEL i det svenske effektforsøg. For evaluering af antistofniveauer mod postoperativ forekom sammenligningen med spædbørn, der modtog fire doser DAPTACEL i et amerikansk sikkerheds- og immunogenicitetsstudie (studie NCT00255047). I Sweden I-effektforsøget blev det vist, at tre doser DAPTACEL-vaccine gav en beskyttende effekt på 84,9 % (95 % CI: 80,1 %, 88,6 %) mod WHO-defineret kighoste (21 dage med paroxysmal hoste med laboratoriebekræftet *B. pertussis* -infektion eller epidemiologisk forbindelse til et bekræftet tilfælde). Den beskyttende effekt mod mild kighoste (defineret som mindst én dags hoste med laboratoriebekræftet *B. pertussis* -infektion) var 77,9 % (95 % CI: 72,6 %, 82,2 %). (8)

Derudover blev Adacels evne til at fremkalde en boosterrespons (defineret som en stigning i antistofkoncentrationen efter vaccination) mod tetanus-, difteri- og kighoste-antigenerne efter vaccination evalueret.

14.1 Immunologisk evaluering hos unge og voksne i alderen 11 til 64 år efter en første vaccination med Adacel (Td506)

Studie Td506 var et sammenlignende, multicenter, randomiseret, observatørblindt, kontrolleret forsøg, der inkluderede 4.480 deltagere; 2.053 unge (11-17 år) og 2.427 voksne (18-64 år). Deltagerne blev stratificeret efter alder for at sikre tilstrækkelig repræsentation på tværs af hele aldersgruppen. Deltagerne havde ikke modtaget en vaccine indeholdende stivkrampe eller difteritoksoid inden for de foregående 5 år. Efter deltagelsen blev deltagerne randomiseret til at modtage én dosis af enten Adacel- eller Td-vaccinen. I alt 4.461 randomiserede deltagere blev vaccineret. Den per-protokol immunogenicitetsundergruppe omfattede 1.270 Adacel-modtagere og 1.026 Td-vaccinemodtagere. Sera blev indsamlet før og cirka 35 dage efter vaccination. [Blindingsprocedurer for sikkerhedsvurderinger er beskrevet i *BIVIRKNINGER (6).]*

Demografiske karakteristika var ens inden for aldersgrupperne og mellem vaccinegrupperne. I alt 76 % af de unge og 1,1 % af de voksne rapporterede en historie med at have modtaget 5 tidligere doser af difteri-tetanus-kighostevacciner. Anti-tetanus- og antidifteri-seroprotektionsrater (ÿ0,1 IE/ml) og booster-responsrater var sammenlignelige mellem Adacel og Td-vacciner. (Se tabel 4 og tabel 5.) Adacel-inducerede kighoste-antistofniveauer, der ikke var ringere end niveauet af svenske spædbørn, der fik tre doser DAPTACEL-vaccine (Sweden I Efficacy Study). (Se tabel 6.) Acceptable booster-responser på hvert af kighoste-antigenerne blev også påvist, dvs. procentdelen af deltagere med en booster-respons oversteg den foruddefinerede nedre grænse. (Se tabel 7.)

Machine Translated by Google

Tabel 4: Antistofresponser før og efter vaccination samt boosterrespons Forekomst af tetanustoksoid efter en første vaccination med Adacel-vaccine sammenlignet med tetanustoksoid-vaccine hos unge og voksne i alderen 11 til 64 år (Td506)

			Anti-Stivkrampe toksoid (IE/ml) Prævaccination	Anti-Stivkrampe toksoid (IE/ml) Prævaccination	Anti-Tetanus toxoid (IE/ml) 1 måned Efter vaccination	Anti-Tetanus toxoid (IE/ml) 1 måned Efter vaccination	Anti-Tetanus toxoid (IE/ml) 1 måned Efter vaccination
Alder Gruppe (år)	**Vaccine N***		**% ÿ0,10 (95% KI)**	**% ÿ1,0 (95% KI)**	**% ÿ0,10 (95% KI)**	**% ÿ1,0 (95% KI)**	**% Booster† (95 % KI)**
11-17	**Adacel**	**527**	99,6 (98,6, 100,0)	44,6 (40,3, 49,0)	100,0‡ (99,3, 100,0)	99,6§ (98,6, 100,0)	91,7‡ (89,0, 93,9)
11-17	**Td¶**	**516**	99,2 (98,0, 99,8)	43,8 (39,5, 48,2)	100,0 (99,3, 100,0)	99,4 (98,3, 99,9)	91,3 (88,5, 93,6)
18-64	**Adacel**	**742-743**	97,3 (95,9, 98,3)	72,9 (69,6, 76,1)	100,0‡ (99,5, 100,0)	97,8§ (96,5, 98,8)	63,1‡ (59,5, 66,6)
18-64	**Td¶**	**509**	95,9 (93,8, 97,4)	70,3 (66,2, 74,3)	99,8 (98,9, 100,0)	98,2 (96,7, 99,2)	66,8 (62,5, 70,9)

***** N = antal deltagere i populationen per protokol med tilgængelige data.

† Boosterrespons defineres som: En 4-dobbelt stigning i antistofkoncentrationen, hvis koncentrationen før vaccination var lig med eller under grænseværdien, og en 2-dobbelt stigning i antistofkoncentrationen, hvis koncentrationen før vaccination var over grænseværdien. Grænseværdien for tetanus var 2,7 IE/ml.

‡ Seroprotektionsrater ved ÿ0,10 IE/ml og boosterresponsrater for Adacel var ikke-inferiøre i forhold til Td-vaccinen (øvre grænse for 95 % CI på forskellen for Td-vaccinen minus Adacel <10 %).

§ Seroprotektionsrater ved ÿ1,0 IE/ml blev ikke prospektivt defineret som et primært endepunkt.

¶ Adsorberede stivkrampe- og difteritoksoider fremstillet af Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

Tabel 5: Antistofresponser før og efter vaccination samt boosterrespons Forhold mellem difteritoxoid og Td efter en første vaccination med Adacel Vaccine til unge og voksne i alderen 11 til 64 år (Td506)

			Anti-Difteritoksin (IE/ml) Prævaccination	Anti-Difteritoksin (IE/ml) Prævaccination	Anti-Difteritoksin (IE/ml) 1 måned Stolpe-vaccination	Anti-Difteritoksin (IE/ml) 1 måned Stolpe-vaccination	Anti-Difteri toksin (IE/ml) 1 måned Stolpe-vaccination
Alder Gruppe (år)	**Vaccine**	**N***	**% ÿ0,10 (95% KI)**	**% ÿ1,0 (95% KI)**	**% ÿ0,10 (95% KI)**	**% ÿ1,0 (95% KI)**	**% Booster† (95% KI)**
11-17	**Adacel**	**527**	72,5 (68,5, 76,3)	15,7 (12,7, 19,1)	99,8‡ (98,9, 100,0)	98,7§ (97,3, 99,5)	95,1‡ (92,9, 96,8)

Machine Translated by Google

			Anti-Difteritoksin (IE/ml) Prævaccination	Anti-Difteritoksin (IE/ml) Prævaccination	Anti-Difteritoksin (IE/ml) 1 måned Efter vaccination	Anti-Difteritoksin (IE/ml) 1 måned Efter vaccination	Anti-Difteritoksin (IE/ml) 1 måned Efter vaccination
Alder Gruppe (år)	**Vaccine**	**N***	**% ÿ0,10 (95% KI)**	**% ÿ1,0 (95% KI)**	**% ÿ0,10 (95% KI)**	**% ÿ1,0 (95% KI)**	**% Booster† (95% KI)**
11-17	**Td¶**	**515-516**	70,7 (66,5, 74,6)	17.3 (14,1, 20,8)	99,8 (98,9, 100,0)	98,4 (97,0, 99,3)	95,0 (92,7, 96,7)
18-64	**Adacel**	**739-741**	62,6 (59,0, 66,1)	14.3 (11,9, 17,0)	94,1‡ (92,1, 95,7)	78,0§ (74,8, 80,9)	87,4‡ (84,8, 89,7)
18-64	**Td¶**	**506-507**	63,3 (59,0, 67,5)	16,0 (12,9, 19,5)	95,1 (92,8, 96,8)	79,9 (76,1, 83,3)	83,4 (79,9, 86,5)

* N = antal deltagere i populationen per protokol med tilgængelige data.

† Boosterrespons defineres som: En 4-dobbelt stigning i antistofkoncentrationen, hvis koncentrationen før vaccination var lig med eller under grænseværdien, og en 2-dobbelt stigning i antistofkoncentrationen, hvis koncentrationen før vaccination var over grænseværdien. Grænseværdien for difteri var 2,56 IE/ml.

‡ Seroprotektionsrater ved ÿ0,10 IE/ml og boosterresponsrater for Adacel var ikke-inferiøre i forhold til Td-vaccinen (øvre grænse for 95 % CI på forskellen for Td-vaccinen minus Adacel <10 %).

§ Seroprotektionsrater ved ÿ1,0 IE/ml blev ikke prospektivt defineret som et primært endepunkt.

¶ Adsorberede stivkrampe- og difteritoksoider fremstillet af Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA.

Tabel 6: Forholdet mellem observerede geometriske gennemsnitskoncentrationer (GMC'er)* for kighosteantistoffer En måned efter en første vaccination med Adacel hos unge og voksne i alderen 11 til 64 år sammenlignet med dem, der blev observeret hos spædbørn en måned efter Vaccination i alderen 2, 4 og 6 måneder i effektforsøget med DAPTACEL (Sverige I Effektivitetsstudie)

	Unge i alderen 11-17 år Adacel† /DAPTACEL‡ GMC-forhold (95% konfidensinterval)	**Voksne 18-64 år Adacel§ /DAPTACEL‡ GMC-forhold** (95% konfidensinterval)
Anti-PT	3.6 (2,8, 4,5)¶	2.1 (1,6, 2,7)¶
Anti-FHA	5.4 (4,5, 6,5)¶	4.8 (3,9, 5,9)¶
Anti-PRN	3.2 (2,5, 4,1)¶	3.2 (2,3, 4,4)¶
Anti-FIM	5.3 (3,9, 7,1)¶	2,5 (1,8, 3,5)¶

* Antistof-GMC'er, målt i arbitrære ELISA-enheder, blev beregnet separat for spædbørn, unge og voksne.

† N = 524 til 526, antal unge i populationen per protokol med tilgængelige data for Adacel.

‡ N = 80, antal spædbørn, der fik DAPTACEL med tilgængelige data efter dosis 3 (Sverige Effektivitet I).

§ N = 741, antal voksne i populationen per protokol med tilgængelige data for Adacel.

¶ GMC efter Adacel var ikke ringere end GMC efter DAPTACEL (nedre grænse på 95 % CI for forholdet mellem

Machine Translated by Google

GMC for Adacel divideret med DAPTACEL >0,67).

Tabel 7: Boosterresponsrater på pertussis-antigener observeret en måned efter en første vaccination med Adacel hos unge og voksne i alderen 11 til 64 år

	Unge 11-17 år År af alder N‡	Unge i alderen 11-17 år % (95 % KI)	Voksne 18-64 År af alder N‡	Voksne 18-64 År af alder % (95% KI)	Foruddefineret Acceptable priser* %†
Anti-PT	524	92,0 (89,3, 94,2)	739	84,4 (81,6, 87,0)	81,2
Anti-FHA	526	85,6 (82,3, 88,4)	739	82,7 (79,8, 85,3)	77,6
Anti-PRN	525	94,5 (92,2, 96,3)	739	93,8 (91,8, 95,4)	86,4
Anti-FIM	526	94,9 (92,6, 96,6)	739	85,9 (83,2, 88,4)	82,4

* Den acceptable responsrate for hvert antigen blev defineret som den nedre grænse for 95% CI, hvor raten er nej mere end 10 % lavere end den responsrate, der er observeret i tidligere kliniske forsøg.

† En boosterrespons for hvert antigen blev defineret som en 4-dobbelt stigning i antistofkoncentrationen, hvis prævaccinationskoncentrationen var lig med eller under grænseværdien, og en 2-dobbelt stigning i antistofkoncentrationen, hvis prævaccinationskoncentrationen var over grænseværdien. Grænseværdierne for pertussisantigener blev fastsat baseret på antistofdata fra både unge og voksne i tidligere kliniske forsøg. Grænseværdierne var 85 EU/ml for PT, 170 EU/ml for FHA, 115 EU/ml for PRN og 285 EU/ml for FIM.

‡ N = antal deltagere i populationen per protokol med tilgængelige data.

Studie NCT01311557 vurderede den komparative immunogenicitet af en første vaccination med Adacel administreret til unge (10 til <11 år og 11 til <12 år) [Se *BIVIRKNINGER (6.1).]* I dette studie blev der påvist non-inferioritet for boosterrespons på tetanus- og difteritoksoider, GMC'er på pertussis-antigenerne (PT, FHA, PRN og FIM) og boosterrespons på pertussis-antigenerne PT, FHA og PRN. For FIM blev der ikke påvist non-inferioritet, da den nedre grænse for 95% CI for forskellen i boosterresponsrater (-5,96%) ikke opfyldte det foruddefinerede kriterium (>-5%, når boosterresponset i den ældre aldersgruppe var >95%).

14.2 Immunologisk evaluering hos voksne i alderen 18 til 64 år efter en anden vaccination med Adacel

I studie NCT01439165 [Se *BIVIRKNINGER (6.1)]* blev forsøgspersoner i alderen 18 til 64 år, der havde modtaget en dosis Adacel 8-12 år tidligere, randomiseret til at modtage en anden dosis Adacel eller Td-vaccine (Tetanus- og Difteritoksoider Adsorberet fremstillet af Sanofi Pasteur, Limited). Blodprøver til immunogenicitetsanalyser blev taget fra deltagerne før vaccination og cirka 28 dage efter vaccination. Analysesættet per-protokol blev brugt til alle immunogenicitetsanalyser og omfattede 948 deltagere i Adacel-gruppen og 317 deltagere i Td-kontrolvaccinegruppen. Af studiedeltagerne var 35 % mænd. Af forsøgspersonerne, der rapporterede en racemæssig/etnisk demografi, var 95 % kaukasiske, 2 % sorte, 0,5 % amerikanske indianere eller indfødte i Alaska, 1 % asiatiske og 1,5 % var af blandet eller anden oprindelse.

Et tetanus-antitoksoidniveau på ÿ0,1 IE/ml, målt ved den ELISA, der blev anvendt i dette studie, blev betragtet som beskyttende. Et anti-difteri-antitoksinniveau på ÿ0,1 IE/ml blev betragtet som

Machine Translated by Google

beskyttende. Seroprotektionsrater før og efter vaccination samt boosterresponsrater er vist i tabel 8.

Tabel 8: Seroprotektionsrater og boosterrespons før og efter vaccination Priser for tetanustoxoid og difteritoksoid efter en anden vaccination med Adacel sammenlignet med Td-vaccine hos personer i alderen 18 til 64 år, ifølge protokol Analysesæt

	Vaccine	N*	Prævaccination ÿ0,1 IE/ml (95% KI)	Prævaccination ÿ1,0 IE/ml (95% KI)	1 måned efter vaccination ÿ0,1 IE/ml (95% CI)†	1 måned efter vaccination ÿ1,0 IE/ml (95 % CI)‡	1 måned efter vaccination %Booster§ (95% KI)
Anti-Stivkrampe Toxoid (ELISA-) IE/ml)	Adacel	944-948	97,2 (96,0; 98,2)	62,3 (59,1; 65,4)	100,0 (99,6; 100,0)	99,9 (99,4; 100,0)	74,5¶ # (71,6; 77,2)
Anti-Stivkrampe Toxoid (ELISA-) IE/ml)	TdÞ Adsorberet	315-317	96,5 (93,8; 98,2)	63,8 (58,2; 69,1)	100,0 (98,8; 100,0)	100,0 (98,8; 100,0)	81,6¶ # (76,9; 85,7)
Anti-Difteri Toksin (ELISA-) IE/ml)	Adacel	945-948	84,7 (82,2; 86,9)	29.1 (26,2; 32,1)	99,8 (99,2; 100,0)	94,9 (93,3; 96,2)	83,2¶ (80,6; 85,5)
Anti-Difteri Toksin (ELISA-) IE/ml)	TdÞ Adsorberet	315-317	83,8 (79,3; 87,7)	29,8 (24,8; 35,2)	99,4 (97,7; 99,9)	94,0 (90,8; 96,4)	84,1¶ (79,6; 88,0)

* N = antal deltagere i populationen per protokol med tilgængelige data.

† Seroprotektionsrater ved ÿ0,10 IE/ml for Adacel var ikke-inferiøre i forhold til Td for difteritoksin og tetanustoksoid (øvre grænse for 95 % CI på forskellen for Td-vaccine minus Adacel <10 %).

‡ Seroprotektionsrater ved ÿ1,0 IE/ml blev ikke prospektivt defineret som et primært eller sekundært endepunkt. **§** Boosterrespons er defineret som en minimal stigning i antistofkoncentrationen fra før til efter vaccination. Minimumstigningen er mindst 2 gange, hvis koncentrationen før vaccination er over grænseværdien, eller mindst 4 gange, hvis den er på eller under grænseværdien. Grænseværdierne for stivkrampe og difteri er henholdsvis 2,7 IE/ml og 2,56 IE/ml.

¶ n/M: definerer antallet n af deltagere med boosterrespons / antallet M af forsøgspersoner med tilgængelige data til at evaluere boosterrespons. Der var (n/M) 703/944, 257/315, 786/945 og 265/315 for henholdsvis Adacel/Tetanus, Td Adsorberet/Tetanus, Adacel/Difteri og Td Adsorberet/Difteri.

Boosterresponsraterne for tetanustoksoid i Adacel opfyldte ikke de forudspecificerede kriterier for ikke-inferioritet.

Þ Adsorberede stivkrampe- og difteritoksoider fremstillet af Sanofi Pasteur Limited, Toronto, Ontario, Canada.

For alle kighosteantigener (PT, FHA, PRN og FIM) var postvaccinations-anti-kighoste-GMC'er i Adacel-gruppen ikke-inferiøre i forhold til GMC'er induceret af 3 eller 4 doser DAPTACEL i historiske studier, som vist i tabel 9.

Machine Translated by Google

Tabel 9: Forholdet mellem observerede geometriske middelkoncentrationer (GMC'er) af kighosteantistoffer En måned efter en anden vaccination med Adacel hos voksne sammenlignet med dem Observeret hos spædbørn en måned efter vaccination med 3 eller 4 doser DAPTACEL (Analysesæt pr. protokol)

Antigen	N	Adacel GMC (EU/ml)	Adacel (95% KI)	N	DAPTACEL* GMC (EU/ml)	DAPTACEL* (95% KI)	Adacel /DAPTACEL* GMC Forhold	(95% CI)†
PT	935	102	(94,9; 110)	366	98,1	(90,9; 106)	1,04	(0,92; 1,18)
FHA	948	209	(200; 217)	80	39,9	(34,6; 46,1)	5.22	(4,51; 6,05)
PRN	948	318	(302; 334)	80	108	(91,4; 128)	2,94	(2,46; 3,51)
FIM	948	745	(711; 781)	80	341	(270; 431)	2.18	(1,84; 2,60)

* DAPTACEL: Historiske kontrolpersoner, der modtog DAPTACEL i Sanofi Pasteur-studier. PT-antistof-GMC blev sammenlignet med GMC efter 4 doser DAPTACEL i NCT00255047. FHA-, PRN- og FIM-antistof-GMC'er blev sammenlignet med GMC'er efter 3 doser Daptacel i Sweden I Efficacy-forsøget.

† For hvert pertussis-antigen blev der påvist non-inferioritet, hvis den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI for GMC-forholdet (Adacel divideret med den historiske kontrol) var > 0,66.

Boosterresponsrater for PT og FHA var ikke-inferiøre hos Adacel-deltagere sammenlignet med præspecificerede kriterier for boosterresponsrater, men non-inferioritet blev ikke opnået for PRN- og FIM-boosterresponsrater (se tabel 10).

Tabel 1: Sammenligning af boosterrespons*-rater for pertussisantigener efter en Anden vaccination med Adacel (Per-Protocol analysesæt)

	Adacel (N=948)	Adacel (N=948)	Forudbestemte kriterier for Boosterrespons Priser†	Adacel minus forudbestemt booster Svarprocenter†	Adacel minus forudbestemt booster Svarprocenter†
Antigen	n/M	% (95 % CI)	%	Forskel (%)	(95% CI)‡
PT	693/894	77,5 (74,6; 80,2)	61,4	16.12	(13,27; 18,73)
FHA	651/945	68,9 (65,8; 71,8)	73,1	-4,21	(-7,23; -1,34)
PRN	617/945	65,3 (62,2; 68,3)	83,9	-18,61	(-21,7; -15,6)
FIM	537/945	56,8 (53,6; 60,0)	75,9	-19.07	(-22,3; -16,0)

N = antal analyserede forsøgspersoner i henhold til Per-Protocol Analysis Set

M = antal forsøgspersoner med tilgængelige data for det betragtede endepunkt

n = antal fag, der opfylder punktet i første kolonne

* Boosterrespons er defineret som en minimal stigning i antistofkoncentrationen fra før til efter vaccination. Den minimale stigning er mindst 2 gange, hvis koncentrationen før vaccination er over grænseværdien, eller mindst 4 gange, hvis den er på eller under grænseværdien. Grænseværdierne for studie NCT01439165 for pertussis-antigenerne er: 93 EU/ml for PT, 170 EU/ml for FHA, 115 EU/ml for PRN og 285 EU/ml for FIM.

† Forudspecificerede kriterier for boosterresponsrater blev udledt fra deltagere i alderen 21 til <65 år, som fik Adacel i studie Td506.

‡ Non-inferioritet i boosterresponsraten for hvert pertussis-antigen blev påvist, hvis den nedre grænse for 2-Det sidede 95 % konfidensinterval for forskellen i boosterresponsrater mellem deltagere, der fik Adacel i studie NCT01439165, og de forventede boosterresponsrater baseret på studie Td506 var >-10 %.

Machine Translated by Google

14.3 Undersøgelse af gravide kvinder

Effektiviteten af Adacel-immunisering i tredje trimester af graviditeten til at forebygge kighoste hos spædbørn under 2 måneder blev vurderet baseret på en reanalyse af Adacel-relevante data (studie NCT05040802) fra et observationsstudie af Tdap-vaccinens effektivitet i USA (9). Dette matchede case-control-studie omfattede kighostetilfælde rapporteret fra 2011 til 2014 hos spædbørn født i ÿ 37 ugers gestationsalder og ÿ 2 dage gamle. Et tilfælde af kighoste blev defineret som debut af hostesygdom og mindst et af følgende: laboratoriebekræftelse (dyrkning eller PCR) af kighoste, epidemiologisk forbindelse til et laboratoriebekræftet tilfælde eller klinisk kompatibel sygdom (hoste ÿ2 uger med paroxysmer, inspiratorisk kighoste eller post-tussiv opkastning) hos et spædbarn <2 måneder gammelt. NCT05040802 omfattede i alt 596 spædbørn (179 tilfælde af kighoste og 417 kontrolpersoner uden kighoste), gennemsnitsalderen var 4,2 (SD, 2,5) uger, og 45,7% var ikke-spansktalende. Til reanalysen af vaccineeffektiviteten blev en betinget logistisk regressionsmodel, der kontrollerede for spædbarnets alder og moderens uddannelse, tilpasset data fra 101 tilfælde (inklusive 5 spædbørn, hvis mødre modtog Adacel i tredje trimester og ÿ14 dage før fødslen) og 171 kontrolpersoner (inklusive 27 spædbørn, hvis mødre modtog Adacel i tredje trimester og ÿ14 dage før fødslen), matchet efter fødested. Dette resulterede i et estimat af vaccineeffektiviteten på 88,0% (95% CI: 43,8, 97,4) for vaccination i tredje trimester og ÿ14 dage før fødslen.

14.4 Immunrespons på kighostevaccination hos spædbørn født af mødre, der fik Adacel under graviditeten

Publicerede studier har rapporteret om nedsatte immunresponser på kighosteantigener i DTaP-holdige vacciner administreret til spædbørn, hvis mødre fik Adacel i løbet af tredje trimester af graviditeten, sammenlignet med spædbørn, hvis mødre ikke fik Adacel i løbet af tredje trimester af graviditeten (10, 11). Hvorvidt de nedsatte immunresponser observeret hos vaccinerede spædbørn, hvis mødre fik Adacel under graviditeten, resulterer i nedsat effektivitet af kighostevaccination hos spædbørn, vides ikke.

14.5 Samtidig administration af hepatitis B-vaccine

Samtidig brug af Adacel (første vaccination) og hepatitis B (Hep B) vaccine (Recombivax HB®, 10 mcg pr. dosis ved brug af en to-dosisbehandling, fremstillet af Merck and Co., Inc.) blev evalueret i et multicenter, åbent, randomiseret, kontrolleret studie, der inkluderede 410 unge i alderen 11 til og med 14 år. Den ene gruppe modtog Adacel og Hep B vacciner samtidigt (N = 206). Den anden gruppe (N = 204) modtog Adacel ved første besøg og modtog derefter Hep B vaccinen 4-6 uger senere. Den anden dosis Hep B vaccine blev givet 4-6 uger efter den første dosis. Serumprøver blev taget før og 4-6 uger efter administration af Adacel, samt 4-6 uger efter den anden dosis Hep B for alle deltagere. Der blev ikke observeret nogen interferens i immunresponset på nogen af vaccineantigenerne, når Adacel og Hep B vacciner blev givet samtidigt eller separat. [Se *BIVIRKNINGER (6.1).]*

14.6 Samtidig administration af influenzavaccine

Samtidig brug af Adacel (første vaccination) og trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV, Fluzone®, fremstillet af Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA) blev evalueret i et multicenter, åbent, randomiseret, kontrolleret studie udført på 720 voksne i alderen 19-64 år inklusive. I én gruppe modtog deltagerne Adacel og TIV-vacciner samtidigt (N = 359).
Den anden gruppe fik TIV ved første besøg og derefter Adacel 4-6 uger senere (N = 361).

Machine Translated by Google

Sera blev taget før og 4-6 uger efter Adacel, samt 4-6 uger efter TIV. Immunresponserne var sammenlignelige ved samtidig og separat administration af Adacel og TIV-vacciner for difteri (procentdel af deltagere med serobeskyttende koncentration ÿ0,10 IE/ml og boosterrespons), stivkrampe (procentdel af deltagere med serobeskyttende koncentration ÿ0,10 IE/ml), kighosteantigener (boosterrespons og GMC'er undtagen lavere PRN GMC i den samtidige gruppe, nedre grænse for 90% CI var 0,61, og det præspecificerede kriterium var ÿ0,67) og influenzaantigener (procentdel af deltagere med hæmagglutinationshæmmende [HI] antistoftiter ÿ1,40 IE/ml og ÿ4 gange stigning i HI-titer). Selvom responsraterne for stivkrampevacciner var signifikant lavere i gruppen, der modtog vaccinerne samtidigt versus separat, opnåede mere end 98 % af deltagerne i begge grupper seroprotektive niveauer på ÿ0,1 IE/ml.
[Se *BIVIRKNINGER (6.1).]*

15 REFERENCER

1 Stratton KR m.fl., redaktører. Bivirkninger forbundet med børnevacciner; evidens for årsagssammenhæng. Washington: National Academy Press; 1994. s. 67-117.

2 Stainer DW m.fl. Et simpelt kemisk defineret medium til produktion af fase I Bordetella pertussis. J Gen Microbiol 1970;63:211-20.

3 Mueller JH, et al. Variable faktorer, der påvirker produktionen af tetanustoksin. J Bacteriol 1954;67(3):271-7.

4 Stainer DW. Produktion af difteritoksin. I: Manclark CR, redaktør. Proceedings of an Uformel konsultation om Verdenssundhedsorganisationens krav til difteri-, stivkrampe-, kighoste- og kombinerede vacciner. United States Public Health Service, Bethesda, MD. DHHS 91-1174. 1991. s. 7-11.

5 FDA. Sundheds- og Socialministeriet (DHHS). Biologiske produkter, bakterielle vacciner og toksoider; implementering af effektivitetsgennemgang; foreslået regel. Fed Reg 1985;50(240):51002-117.

6 Wassilak SGF, et al. Tetanustoksoid. I: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, redaktører. Vacciner. 5. udg. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2008. s. 805-39.

7 Vitek CR og Wharton M. Diphtheria toxoid. I: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, redaktører. Vacciner. 5. udg. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2008. s. 139-56.

8 Gustafsson L, et al. Et kontrolleret forsøg med en tokomponents acellulær, en femkomponents acellulær og en helcellet kighostevaccine. N Engl J Med 1996;334(6):349-55.

9 Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K m.fl. Kilder til kighosteinfektion hos spædbørn i USA. Pediatrics. 2015;136(4):635-41.

10 Halperin, SA et al. Et randomiseret kontrolleret forsøg af sikkerheden og immunogeniciteten af stivkrampe-, difteri- og acellulær kighostevaccineimmunisering under graviditet og efterfølgende immunrespons hos spædbørn. Clin Infect Dis. 2018;67(7):1063-71.

11 Munoz, FM et al. Sikkerhed og immunogenicitet ved stivkrampe-, difteri- og acellulær kighosteimmunisering (Tdap) under graviditet hos mødre og spædbørn: et randomiseret klinisk forsøg. JAMA. 2014;311(17):1760-9.

Machine Translated by Google

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

Sprøjte, uden nål, enkeltdosis – NDC 49281-400-89 (ikke fremstillet med naturgummilatex); i pakke med 5 sprøjter, NDC 49281-400-20.

Hætteglas, enkeltdosis – NDC 49281-400-58; i pakke med 5 hætteglas; NDC 49281-400-05. Hætteglassets prop er ikke lavet af naturgummilatex. Kassér ubrugt del i hætteglasset.

Hætteglas, enkeltdosis – NDC 49281-400-58; i pakke med 10 hætteglas; NDC 49281-400-10. Hætteglassets prop er ikke lavet af naturgummilatex. Kassér den ubrugte del i hætteglasset.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Adacel bør opbevares ved 2°C til 8°C (35°F til 46°F). MÅ IKKE FRYSES. Produkt, der har været udsat for frost, bør ikke anvendes. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er angivet på etiketten.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Før administration af Adacel skal sundhedspersonale informere patienten, forælderen eller værgen om fordelene og risiciene ved vaccinen og vigtigheden af at modtage den anbefalede boosterdosis, medmindre der foreligger en kontraindikation for yderligere immunisering.

Sundhedspersonalet bør informere patienten, forælderen eller værgen om risikoen for bivirkninger, der har været tidsmæssigt forbundet med Adacel eller andre vacciner, der indeholder lignende komponenter. Sundhedspersonalet bør udlevere de vaccineinformationserklæringer (VIS'er), der kræves i henhold til National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986, som skal gives ved hver immunisering. Patienten, forælderen eller værgen bør instrueres i at rapportere eventuelle alvorlige bivirkninger til deres sundhedspersonale.

Graviditetseksponeringsregister

[Se *BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER (8.1).]*

Fremstillet af:
Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada

Distribueret af:
Sanofi Pasteur Inc.
Swiftwater PA 18370 USA

Adacel® er et registreret varemærke tilhørende Sanofi, dets associerede selskaber og datterselskaber.

© 2023, Sanofi Pasteur Inc - Alle rettigheder forbeholdes

R16-0123 USA